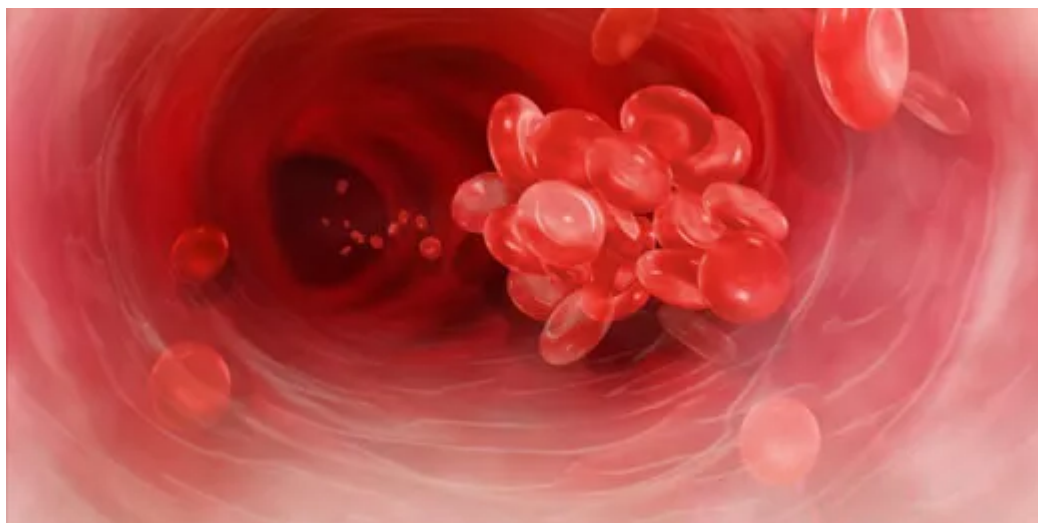




ACADEMY 21. 11. 2013

Trombofilie

O trombofilii se hovoří, pokud u dané osoby vznikne opakovaně žilní trombóza neznámé příčiny tzv. idiopatická před 45. rokem věku, objeví se V...

Trombofilie je vrozená nebo získaná porucha způsobující zvýšené riziko tvorby krevní sraženiny. Její pojmenování vychází z latinského označení *trombus* čili krevní sraženina a *filio* neboli mít v něčem zálibu. U vrozené formy onemocnění je prokázána dědičnost, takže při podrobnějším zkoumání výskytu projevů trombofilie - žilních trombóz či plicní embolie se zjistí jejich hojný výskyt u příbuzných. Vrozenou trombofilii má v České republice asi 4000 obyvatel, můžeme ji prokázat u více než 70% osob s žilní trombózou.

Kritéria trombofilie

O trombofilii se hovoří, pokud u dané osoby vznikne **opakovaně žilní trombóza** neznámé příčiny tzv. idiopatická před 45. rokem věku, objeví se v netypické lokalizaci či vznikne tepenná trombóza před 35. rokem života, aniž by postižený trpěl vysokým krevním tlakem, nebo má anamnézu opakovaně předčasně ukončeného těhotenství či opakovaných potratů.

Mechanismus krevního srážení

Srážení krve (hemokoagulace) je kaskádovitý soubor reakcí umožňující přeměnu tekuté krve v krevní sraženinu. Podílejí se na něm krevní destičky, srážecí (koagulační) faktory a stěna cévy. Srážecí faktory se označují římskými čísly **I - XII**, jedná se o bílkoviny krevní plazmy, v níž kolují v neaktivní formě. Jednotlivé faktory po aktivaci rozštěpením mohou spouštět další faktor. Konečným produktem je nerozpustná fibrinová síť. Proces srážení krve je přísně regulovaný, aby nedošlo k nestaviteľnému

krvácení nebo naopak ke vzniku nežádoucích krevních sraženin. Tomu zabráňují protisrážlivé faktory jako antitrombin III, protein C a S. Spouštěcí a inhibiční faktory musí být v rovnováze. Když krevní sraženina splní svoji funkci, je rozštěpena. Tento proces se označuje jako **fibrinolýza**.

Rizikové faktory trombofilie

Existuje celá řada vrozených rizikových faktorů pro **vznik tepenné i žilní trombózy**. Na rozdíl od krvácivých stavů je nezbytné, aby působilo více rizikových faktorů současně. V žilním systému je pak vlastní tvorba krevní sraženiny u disponovaných jedinců vyvolána některým ze spouštěcích podnětů, jakými je operace, dlouhodobá imobilita, gravidita a šestinedělí, užívání hormonální antikoncepce, dehydratace nebo nádorové bujení. Dalšími obecnými rizikovými faktory jsou věk nad 45 let, poranění, obezita a křečové žíly. Pro vznik tepenné trombózy navíc rizikově působí kouření, vysoký krevní tlak a vysoká hladina krevních tuků a cholesterolu.

Zvýšenou krevní srážlivost mohou podporovat i látky a buňky přítomné v krvi, jež se přímo na krevním srážení nepodílí, jako tuky, bílkovina homocystein, červené a bílé krvinky. Současně je známo dvakrát vyšší riziko vzniku žilní trombózy u osob s krevní skupinou A, B či AB oproti krevní skupině 0.



Typy vrozené trombofilie

Genetický podklad pro vznik trombózy byl prokázán u šesti abnormalit: defekt antitrombinu, proteinu C či S, Leidenská mutace, mutace protrombinu a dysfibrinogenémie. Některé trombofilie mohou být spojeny s metabolickými poruchami.

Leidenská mutace je zapříčiněna výměnou jedné aminokyseliny za jinou v řetězci DNA, tedy mutací faktoru V, jež způsobí neúčinnost vlivu aktivovaného proteinu C. U bílé rasy postihuje 3 - 15% populace. Zvyšuje riziko žilní trombózy, je zodpovědná asi za 40% žilních trombóz. Potvrzení poruchy je možné molekulárně-genetickým vyšetřením faktoru V. Genetická mutace je rovněž příčinou zvýšené produkce protrombinu a zvýšené hladiny faktoru VIII. Vrozená dysfibrinogenémie, tedy porucha funkce fibrinogenu, je způsobena mutací jednotlivých řetězců fibrinogenu. Většina je klinicky němých, čtvrtina způsobuje krvácivé projevy a asi 20% je zodpovědných za tvorbu krevních sraženin. Další příčinou žilní trombofilie je nedostatek některého z přirozených inhibitorů srážení nebo porucha jeho funkce. Řadí se sem nedostatek antitrombinu III, proteinu C a nedostatek nebo dysfunkce proteinu S. Z metabolických poruch je s žilní, ale i tepennou trombofilií, spojena hyperhomocysteinémie, tedy zvýšená hladina bílkoviny **homocysteinu**. To může způsobit genetická mutace, špatná funkce ledvin nebo chronický nedostatek vitamínu B₁₂, kyseliny listové či vitamínu B₆ v potravě.

Získané trombofilie

K druhotnému zvýšení produkce koagulačních faktorů a inhibitorů fibrinolýzy dochází fyziologicky v těhotenství ve 2. a 3. trimestru. Tento stav je však kompenzován celou řadou mechanismů, takže při fyziologickém těhotenství k trombotizaci nedochází. Jiná situace je při rizikovém těhotenství se současným výskytem některé **dědičné trombofilie**. Podle závažnosti trombofilie je třeba těhotnou sledovat, případně po celou dobu gravidity aplikovat profylaktickou dávku antikoagulačních léků jedenkrát denně. A to i v šestinedělí.

Při užívání **hormonální antikoncepce** mnohonásobně roste riziko trombózy u nositelek dědičné

trombofilie. Například u Leidenské mutace až 30x. Se zvýšeným rizikem trombotizace je nutné počítat u zánětlivé reakce při infekci, po traumatu či operaci. Jsou za to zodpovědné mediátory zánětu tzv. cytokiny. Rovněž u každého nádorového procesu.

Zvláštním typem získané trombofilie je tzv. **antifosfolipidový syndrom**, při kterém se tvoří protilátky proti negativně nabitým fosfolipidům na povrchu většiny buněk. V polovině případů se projevuje žilní trombózou, méně často mozkovou příhodou nebo je příčinou potratovosti.

Nejčastější důsledky trombofilie

Trombofilní stavy jsou charakteristické zvýšenou pohotovostí k tvorbě krevních sraženin. Klinicky se to nejčastěji projevuje zánětem povrchového žilního systému (povrchovou tromboflebitidou), hlubokou žilní trombózou (flebotrombózou) či její komplikací **plicní embolií**. Nejméně závažným stavem je tromboflebitida povrchových žil vytvářející bolestivý, zarudlý a tuhý pruh v rozsahu vytvořené krevní sraženiny. V léčbě většinou postačují režimová opatření a lokální aplikace protizánětlivých a protisrážlivých léků. Při postižení hlubokého žilního systému nejčastěji dolní končetiny vzniká **hluboká žilní trombóza**. Projevuje se jednostranným otokem, zvýšeným napětím či bolestivostí při došlapu nebo svěšení končetiny. K obnovení průchodnosti žilního systému se kromě režimových opatření používá i antikoagulační léčba zabráňující srážení krve.

Pokud se utrhne část krevní sraženiny, je zanesena až do plicního řečiště, kde uzavře krevní zásobení části plicní tkáně, vznikne **plicní embolie**. V závislosti na velikosti sraženiny může být různě závažná. Většinou je plicní embolie tak malá, že se neprojeví žádnými příznaky. Při rozsáhlejší plicní embolii vzniká dušnost, bolesti na hrudi, kašel s případným vykašláváním krve a kolaps. Může vyústit v šokový stav s přetížením a selháním pravostranného srdečního oddílu, jež nemocného vážně ohrožuje na životě. Trombofilie je častou příčinou neplodnosti nebo opakovaných spontánních potratů.

Diagnostika trombofilie

Při podezření na trombofilii se vyšetřují **základní koagulační parametry**. Dále se vyšetřuje krevní obraz, krevní destičky, hladina krevních tuků a cholesterolu, fibrinogenu, proCGlobal, aktivita antitrombinu III, hladina proteinu C a S, aktivita faktor VIII. Molekulárně-genetickými metodami se pak ve specializovaných laboratořích zjišťuje mutace faktoru V – tzv. Leidenská mutace a mutace protrombinu. Další vyšetření pak určuje odborník na krevní choroby – **hematolog**. Průkaznost koagulačních vyšetření snižuje akutní stav a antikoagulační léčba. V případě patologického nálezu by vyšetření mělo být s patřičným časovým odstupem od akutního stavu zopakováno.

Spíše prevence než léčba trombofilie

Vrozená trombofilie dosavadními metodami není léčitelná. V budoucnosti třeba bude možné některé genetické mutace opravit genovou terapií, ale v současnosti se můžeme bránit pouze včasnou diagnózou a předcházením vzniku dalším projevů trombofilie. Základním principem je tedy prevence neboli profylaxe tvorby krevních sraženin.

V první řadě se na prevenci podílejí **režimová opatření** bránící městnání krve v žilním řečišti. Osvědčeným preventivním krokem je brzká mobilizace nemocného. Imobilizace delší než tři dny je závažným rizikovým faktorem trombotizace. Další variantou jsou bandáže dolních končetin obinadly nebo kompresivními punčochami. Přispět může i dostatečný příjem tekutin.

Trombóze se lze bránit profylaktickým podáním antikoagulační léčby tzv. **nízkomolekulárního**

heparinu (Clexane, Fraxiparin, Zibor) podkožně v nižší dávce než při léčbě, zpravidla jednou denně. Je určen jednak pro pacienty před a po ortopedické operaci, ale také při zlomenině léčící se konzervativně sádkou. Po běžné operaci je délka profylaxe 10 dní. U operací s vysokým rizikem jako náhrada kolenního či kyčelního kloubu, operace zlomeniny krčku stehenní kosti a operace nádorového onemocnění v břiše je to až 28 dní. Nově lze při plánované náhradě kyčelního a kolenního kloubu k prevenci trombózy užívat nová antitrombotika - Pradaxa nebo Xarelto. Výhodou je perorální podávání 1-2 x denně po dobu 35 dní, resp. 14 dní u kolenní náhrady.



Rovněž interní pacienti na několik dní upoutaní na lůžku s chronickým srdečním a plicním onemocněním, nádorovou, infekční chorobou nebo cévní mozkovou příhodou, by měli dostávat preventivně nízkomolekulární heparin, protože režimová opatření nejsou dostatečná a navíc se u nich kombinuje mnoho rizikových faktorů, zvláště pokud trpí vrozenou trombofilií.

Léčba komplikací vrozené trombofilie

Při vzniku hluboké žilní trombózy či plicní embolie se podává antikoagulační léčba na **ředění krve**. Nejprve se používají nízkomolekulární hepariny např. Clexane, Zibor nebo Fraxiparine, které se aplikují podkožně jednou nebo dvakrát denně. Současně nebo od druhého dne léčby se pak podávají tzv. perorální antikoagulanty, tablety na ředění krve - Warfarin nebo Lawarin. Délka antikoagulační léčby závisí na příčině trombózy. Osoby s vrozenou trombofilií bývají antikoagulovány alespoň 12 měsíců, někdy i trvale pokud se flebotrombózy a plicní embolie opakují.

Doporučení při trombofilii

Pokud trpíte vrozenou trombofilií nebo se vaší rodině často vyskytuje žilní trombóza či plicní embolie, a u vás se některé projevy objeví, neodkládejte vyšetření u lékaře. Vždy jej upozorněte na výskyt onemocnění v rodině.

Sami můžete **projevům trombofilie** předejít dodržováním režimových opatření - bandážemi dolních končetin, dostatečným příjmem tekutin, pravidelnou tělesnou aktivitou a zdravým životním stylem.

Pokud trpíte vrozenou trombofilií, neužívejte hormonální antikoncepci. Před jejím nasazením je u každé ženy vhodné vyšetření na vrozené trombofilní stavy nebo alespoň pátrání v rodinné anamnéze.